

A Gravidez sob Terapêutica Biológica com Secucinumab para a Artrite Psoriática Estudo de Caso em Portugal

Maria Lopes Régua Pereira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Dr. Pedro Miguel Martins de Azevedo Abreu
Co-orientador: Mestre Ana Carolina dos Santos Silva Rocha

março de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Maria Lopes Régua Pereira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41715 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 28/03/2024

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Dedicatória

Dedico esta dissertação aos meus, que só a mim me pertencem.

Agradecimentos

Primeiramente, quero agradecer ao Doutor Pedro Abreu e à Doutora Ana, que aceitaram embarcar comigo nesta viagem atribulada. Agradeço a orientação, disponibilidade, prontidão, conhecimentos e, ainda, por terem feito parte da minha jornada nesta faculdade.

A ti, avô, que és luz no meio da escuridão, que és o meu anjo da guarda, dedico esta dissertação, bem como todo o percurso que me trouxe até aqui, pois sem ti e sem os teus conselhos sábios e sensatos, não teria nem seria um décimo do que sou hoje. Obrigada pela força, pela fé e pela confiança que depositaste em mim, espero nunca te desiludir e viver sempre de acordo com o que me ensinaste.

A ti avó, minha alma semelhante, brincalhona, alegre e livre, com um espírito de sacrifício como nunca vi em mais alguém, obrigada pela tua sabedoria, amor incondicional, carinho, afeto e pelo teu sentido de humor único e especial que levam às gargalhadas tão terapêuticas e tão necessárias que não saberia viver sem elas.

A ti mãe, mulher guerreira, amor da minha vida, alguém que só espero um dia poder orgulhar, obrigada por nunca me deixares desistir, mesmo quando tudo parecia escuro e sem rumo. És uma força da natureza, vives com alegria, paixão, fé e sem medo do incerto. Inspiras em mim compaixão e sensatez que por vezes não possuo em momentos difíceis. Sem o teu amor, não seria nada do que sou hoje.

A vocês, meus irmãos queridos, que, com cada um, aprendi as várias perspetivas de cada ponto de vista, que lutamos lado a lado como Camões escreveu nos Lusíadas, ultrapassamos o cabo das tormentas, que se tornou o cabo da boa esperança, e apesar dessas batalhas e guerras, conseguimos sempre arranjar terreno comum para o amor florescer e prosperar.

A ti tia, madrinha, confidente, obrigada por me ensinares os caminhos da retidão e da coragem, e por nunca deixares que a minha fé em mim própria se apagasse, obrigada pelas noites a conversar e a rir, obrigada por seres aquela que me mete os cabelos em pé e, ao mesmo tempo, me enche, até transbordar, de amor e carinho.

À família que escolhi, os meus amigos queridos, Rita, Diogo, Francisca, Maggy, Marisa, Iga, Lola, Joaquina, Godinho, Bia, Pedro, Chiquinho, Estrela, Mica, Rafa, Sof, Mafy que

me ensinaram o que é amizade, e que a vida só é espetacular se os nossos amigos estiverem lá para nos ver e aplaudir. Nunca pensei poder sentir-me tão autêntica e tão eu própria como quando estou convosco. Obrigada por me mostrarem o meu valor e nunca deixarem que o meu pessimismo esporádico me toldasse o julgamento, obrigada pelas aventuras que vivemos, e pelas que estão por vir.

Por fim, quero agradecer a Deus pelo caminho que me pôs à frente, pelo que me reservou ao longo destes anos, só Ele sabe os desafios que me foram propostos e que consegui ultrapassar graças à fé n'Ele e aos meus, que sempre que caí, me ajudaram a levantar, mais capaz.

Deus encontra-se nas entrelinhas, na simplicidade, no carinho, na compaixão e na partilha. Neste meu caminho, tive a sorte de sentir amor como nunca senti, e de ser amada incondicionalmente, e por tudo o que vivi e que me tornou mulher, dedico esta dissertação aos meus, que ocupam, cada um deles, um lugar no meu coração. Costuma-se dizer que Deus só dá as batalhas mais difíceis aos seus melhores soldados, pois eu escolho acreditar que em certa medida, esta afirmação se aplica à minha vida.

Resumo

A artrite psoriática (APso) afeta frequentemente mulheres em idade reprodutiva. O secucinumab (SEC) é um anticorpo monoclonal contra a interleucina 17A (IL17A) e é eficaz no controlo da progressão das manifestações articulares e cutâneas da APso. No entanto, este não foi extensivamente estudado na gravidez, apesar de estarem relatados 292 casos de exposição ao fármaco, com resultados de segurança tranquilizadores. Atualmente, a sua utilização está categorizada como não aconselhável em mulheres durante o período gestacional, devido a não existirem dados suficientes sobre os seus efeitos tóxicos. A presente dissertação será um estudo de caso de uma gestante do Hospital Amato Lusitano, em Castelo Branco, sob terapêutica com SEC, para tratamento de APso. Esta utente, será a primeira gestante a ser documentada, em Portugal, sob terapêutica biológica.

Os tópicos desta dissertação serão expostos no índice a seguir.

Palavras-chave

Artrite Psoriática;Psoríase;Gravidez;Terapêutica Biológica;Secucinumab

Abstract

Psoriatic arthritis (PsA) often affects women of reproductive age. Secukinumab (SEC), a monoclonal antibody against interleukin-17A (IL17A) is effective in contrasting the progression of articular and cutaneous manifestations of PsA but has not been extensively studied in pregnancy, despite 292 cases of exposure reported with reassuring safety outcomes. The objective to present this case is to evaluate the maternal and fetal outcomes in a woman with PsA exposed to SEC during pregnancy, the first case occurred in Portugal. Currently, the use of this biologic is categorized as not advised to use during pregnancy derived from the fact that there is not sufficient data about it's possible toxic effects. This dissertation is a case report about a woman from the Amato Lusitano Hospital, in Castelo Branco, under monthly treatment for PsA with SEC during her first pregnancy. This patient will be the first to be documented in Portugal.

The topics of this dissertation will be exposed in the index ahead.

Keywords

Psoriatic Arthritis;Psoriasis;Pregnancy;Biological Therapies;Secukinumab

Índice

Capítulo 1. Introdução	1
Capítulo 2. Objetivos.....	3
2.1. Metodologia.....	3
2.2. Resultados	3
Capítulo 3. Artrite Psoriática	5
3.1. Definição.....	5
3.2. Etiologia.....	7
3.3. Manifestações Clínicas	8
3.4. Diagnóstico.....	9
3.5. Achados Imagiológicos	9
3.6. Tratamento.....	10
3.6.1. Tratamento Farmacológico para a Artrite.....	11
3.6.2. Tratamento Adjuvante para a Artrite.....	13
3.6.3. Tratamento Farmacológico para a Psoríase	13
3.6.4. Tratamento Farmacológicos de outros domínios relacionados com a Artrite Psoriática.....	14
3.7. Gestão do Doente com Artrite Psoriática	14
3.7.1. Índices de Avaliação da Gravidade da Doença.....	14
3.8. Prognóstico.....	16
Capítulo 4. Gravidez e Terapêuticas Biológicas	17
Capítulo 5. Apresentação de um Caso Clínico	19
Capítulo 6. Discussão.....	23
Capítulo 7. Conclusão	27
Capítulo 8. Referências Bibliográficas.....	29

Lista de Figuras

Figura 1. Representação esquemática da fisiopatologia da Artrite Psoriática.....	7
Figura 2. Manifestações Clínicas da Artrite Psoriática	8
Figura 3. Esquema terapêutico para Apso, GRAPPA.....	11
Figura 4. Visão da região dorsal, ventral e cotovelos	19
Figura 5. Visão da região dorsal e região nadequeira	20
Figura 6. Visão da mão direita	20
Figura 7. Fármacos atualmente em uso clínico com efeitos teratogénicos.....	23

Lista de Tabelas

Tabela 1. Critérios de CASPAR.....	15
Tabela 2. Dados de gravidez observada sob terapêutica com SEC.....	21
Tabela 3. Categorias da FDA para o uso de fármacos na gravidez.....	23
Tabela 4. Resultados de segurança do SEC em gravidezes.....	25

Lista de Acrónimos

ACR	American College of Rheumatology
AINES	Anti-Inflamatórios Não Esteróides
ANA	Anticorpo Anti – Nuclear
ANCA	Anticorpo Citoplasmático anti-neutrófilos
Anti-CCP	Anticorpos anti proteína citrulinada
Anti-TNF- α	Anticorpo Anti - Tumor Necrosis Factor alfa
APso	Artrite Psoriática
AVD	Atividades de Vida Diária
bDMARDs	DMARDs Biológicos
CASPAR	Classification criteria for psoriatic arthritis
CCL20	Quimicina do Ligando 20
CD4	Linfócitos T CD4
CD8	Linfócitos T CD8
CsA	Ciclosporina
CTLA4-Ig	Proteína de fusão CTLA4–imunoglobulina
csDMARDs	DMARDs Convencionais
DAPSA	Atividade de Doença na Artrite Psoriática
DC	Dendritic Cells
DMARDs	Anti-Reumáticos Moduladores de Doença
ETN	Esternacept
FcRn	Recetores neonatal da região Fc dos anticorpos
FDA	Food and Drug Administration
FLS	Fibroblastos sinoviais
FR	Fator Reumatóide
GC	Glicocorticóides
HAQ	Health Assesment Questionary
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA - 27	Alelo 27 do gene Human Leukocyte Antigen
HLA – Cw6	Alelo Cw6 do gene Human Leukocyte Antigen
IBD	Doença Intestinal Inflamatória
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IL1b	Interleucina 1b
IL2	Interleucina 2
IL6	Interleucina 6
IL10	Interleucina 10
IL12	Interleucina 12
IL-17	Interleucina 17
IL 17A	Interleucina 17 A
IL 22	Interleucina 22
IL23	Interleucina 23
IMC	Índice de Massa Corporal
JAKi	Inibidores da Janus Kinase
MTX	Metotrexato

MHC1	Complexo major de histocompatibilidade do tipo 1
MΦ	Macrófagos
PAMPs	Padrões moleculares associados a patógenos
PASI	Psoriasis Assessment Severity Index
PCR	Proteína C Reativa
PDE4i	Inibidores da fosfodiesterase 4
Pso	Psoríase
PUVA	Terapia com luz ultravioleta
SEC	Secucinumab
TGFβ	Transforming Growth Factor Beta
Th1	Células T-helper do tipo 1
Th17	Células T-helper do tipo 17
TOF	Tofacitinib
TNF-αi	Inibidores do Tumor Necrosis Factor alfa
Treg	Células T Reguladoras
TRL	Toll -like receptor do tipo 2

Capítulo 1

Introdução

A prevalência de doenças do foro reumatológico tem vindo a crescer exponencialmente, em parte, devido ao aumento da capacidade de diagnóstico e gestão das doenças inflamatórias e autoimunes. Tendo em conta estes avanços, tanto na tecnologia que permite o diagnóstico, como nos centros de investigação que estudam novos fármacos para instituir nas marchas terapêuticas, estas patologias têm-se diagnosticado cada vez mais em mulheres, em idade fértil, com perspetivas de engravidar.

Os tópicos de saúde reprodutiva e planeamento apresentam-se com extrema importância no âmbito da Reumatologia, já que as patologias incluídas nesta área, podem surgir tanto em homens como em mulheres em idade fértil e os casais devem ser aconselhados e informados sobre as potenciais implicações que a gestão das doenças reumatológicas exige (1-3). Alguma bibliografia sugere que a atividade de certas doenças inflamatórias pode ser potenciada durante a gestação.

Recentemente, o tratamento não curativo para doenças reumatológicas tem sofrido bastantes alterações, devido aos avanços na área de investigação. Cada vez mais, o efeito remissivo e bem-sucedido no controlo destas doenças tem sido relatado, relativamente às terapêuticas biológicas. No entanto, como são fármacos recentes, ainda existe muito pouca literatura científica, no que toca ao seu uso durante o período gestacional (4).

Na generalidade, segundo várias *guidelines* europeias, todas as terapêuticas biológicas devem ser descontinuadas antes da conceção e durante o período gestacional, principalmente devido à falta de conhecimento e de estudos controlados sobre o uso destes fármacos, em mulheres grávidas (5). Está descrito, em alguns estudos, que a atividade da doença durante os períodos concecional e gestacional pode influenciar fortemente o desfecho da gravidez (1). E visto que se pode considerar a gravidez um estado de imunossupressão relativa, o uso de fármacos imunomoduladores durante o período gestacional, representa um risco teórico de potenciação de infeções oportunistas graves (4).

Devido aos potenciais efeitos adversos que a utilização dos tratamentos biológicos pode vir a ter no feto e na grávida, estes são excluídos de todos os estudos realizados até à data (1).

Capítulo 2

Objetivos

A presente dissertação tem como objetivo descrever o primeiro caso conhecido em Portugal de gestação sob terapêutica biológica com Secucinumab (SEC). Adicionalmente, pretende-se ainda proceder à revisão de literatura e comparação da mesma com os *outcomes* do caso clínico.

2.1. Metodologia

Para a realização desta revisão bibliográfica, foi realizada uma pesquisa e subsequente análise de artigos de janeiro a abril de 2023, na base de dados *Pubmed*®, *Medscape*® e *Google Scholar*®. Selecionaram-se artigos publicados entre 2010 e 2023, em inglês e português, cujo conteúdo abordasse a temática de gravidez em doentes com APso e terapêuticas biológicas em indivíduos com mais de 18 anos.

Para a descrição do caso clínico foi recolhida informação registada no processo clínico da paciente, em conformidade com o regulamento geral de proteção de dados. O presente trabalho foi ainda submetido à apreciação da comissão de ética do Hospital Amato Lusitano.

2.2. Resultados

É apresentado um caso clínico de uma mulher de 39 anos, sem história de prévia de gravidez, acompanhada em consulta da Unidade de Reumatologia da ULSCB, EPE com o diagnóstico de APso que engravidou sob terapêutica biológica, com o fármaco biológico SEC, e que manteve durante todo o período de gestação.

À luz da literatura analisada, existem apenas 84 outros casos sobreponíveis, existindo escassa informação sobre este tema.

Capítulo 3

Artrite Psoriática

3.1. Definição

A APso é uma artropatia inflamatória crônica complexa e debilitante, frequentemente associada à psoríase (Pso), que, segundo alguns estudos, apresenta uma prevalência entre 7 e 13% na população (6, 7). Esta representa desafios significativos físicos e psicológicos para os pacientes que são afetados (6). De acordo com a literatura, até 30% dos pacientes com Pso pode vir a desenvolver APso (8).

A APso é um tipo de artrite inflamatória que afeta primariamente as mãos, pés e/ou coluna e ocorre em cerca de 30% dos pacientes com Pso. Tem um padrão bimodal referente à idade de instalação, entre os 20-30 anos e 50-60 anos, tendo igual prevalência em ambos os sexos (7). Esta pode ocorrer concomitantemente, antes ou sem psoríase, sendo a apresentação mais frequente, 10 anos após o diagnóstico inicial de Pso (8). É uma entidade clínica que ainda se encontra bastante subdiagnosticada, apesar da sua prevalência, sendo que a maioria dos casos são não diagnosticados (9).

Em relação à fisiopatologia da APso, apesar de ainda haver algumas dúvidas no que toca ao mecanismo de ação da patologia, foram associados alguns genes e algumas citocinas que estão envolvidos nesta (9).

Até agora foram identificados genes que estão envolvidos na patogênese da Apso, genes estes que estão envolvidos na regulação das respostas do sistema imune adaptativo como apresentação de antígenos e mecanismos de sobrevivência, diferenciação e função dos linfócitos (9).

Esta desregulação no sistema imune não é critério suficiente para classificar uma doença como autoimune, mas pode ser considerado fator contribuinte para o desenvolvimento da inflamação sistêmica e, conseqüentemente, predispor para a autoimunidade. A predisposição genética para o desenvolvimento da APso está relacionada com os alelos do gene *Human Leukocyte Antigen* (HLA-B27 e HLA – Cw6), alelos estes partilhados com a fisiopatologia de doenças autoimunes (9).

Outros genes envolvidos são os genes de citocinas e respetivos recetores como os das interleucinas (IL) 12, IL 23 e IL 13. A hipometilação global é uma característica da APso bem como de outras patologias autoimunes que leva à sobreexpressão genética e hiperatividade das células B e T (9).

As citocinas mais envolvidas na cascata inflamatória da APso são as IL9, IL12, IL22, IL23 e o fator de necrose tumor alfa (TNF- α). Alguns autoanticorpos não específicos da APso são encontrados no sangue destes pacientes como o anticorpo anti-CCP, os anticorpos antinucleares (ANA), os anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA) e fator reumatoide (FR). No entanto, a sua presença é inespecífica. Mais recentemente, de acordo com a literatura, foi encontrado um autoanticorpo que seria específico para a APso, o anticorpo Anti-APso Peptídeo, que foi detetado em cerca de 85% dos pacientes com APso, 8% dos pacientes com Artrite Reumatóide (AR), 3,3% em pacientes com Pso e ainda não detetado em pessoas sem doença. A descoberta deste autoanticorpo viabiliza a hipótese de que este pode ser relativamente específico para a APso, tornando-se assim um achado diagnóstico de valorizar (9).

Devido ao facto desta patologia ter vários fatores de risco genéticos e mecanismos fisiopatológicos semelhantes a outras patologias autoimunes, o risco de multimorbilidade com outras doenças autoimunes é maior, como por exemplo, o aumento da incidência de doença celíaca, vitiligo, lúpus eritematoso sistémico e autoimunidade tiroideia, em pacientes com APso comparativamente com o resto da população (9).

Por sua vez, no âmbito das terapêuticas direcionadas especificamente aos elementos da cascata inflamatória, característica da APso, tem-se o SEC que é um anticorpo IgG1 – monoclonal humano que se liga seletivamente à interleucina 17 (IL-17) e está aprovado no tratamento da Pso, espondilite anquilosante e APso (10). A ligação do recetor da IL17 com o SEC inibe a libertação de outras citocinas pro-inflamatórias, quimiocinas e mediadores de lesão tecidual reduzindo assim a contribuição da IL17 para a progressão da cascata inflamatória. Sob terapêutica com SEC, os níveis de IL17 séricos estão inicialmente aumentados e, subsequentemente, existe uma diminuição devido à clearance do complexo SEC-IL17. Clinicamente, os níveis de SEC nas lesões cutâneas levaram à diminuição dos níveis de IL-17 nas placas psoriáticas, com redução no eritema, dureza e descamação, características desta patologia (11). A integração da predisposição genética, gatilhos ambientais e citocinas pró-inflamatórias é representada na Figura 1, de modo a representar os mecanismos envolvidos na fisiopatologia característica da APso.

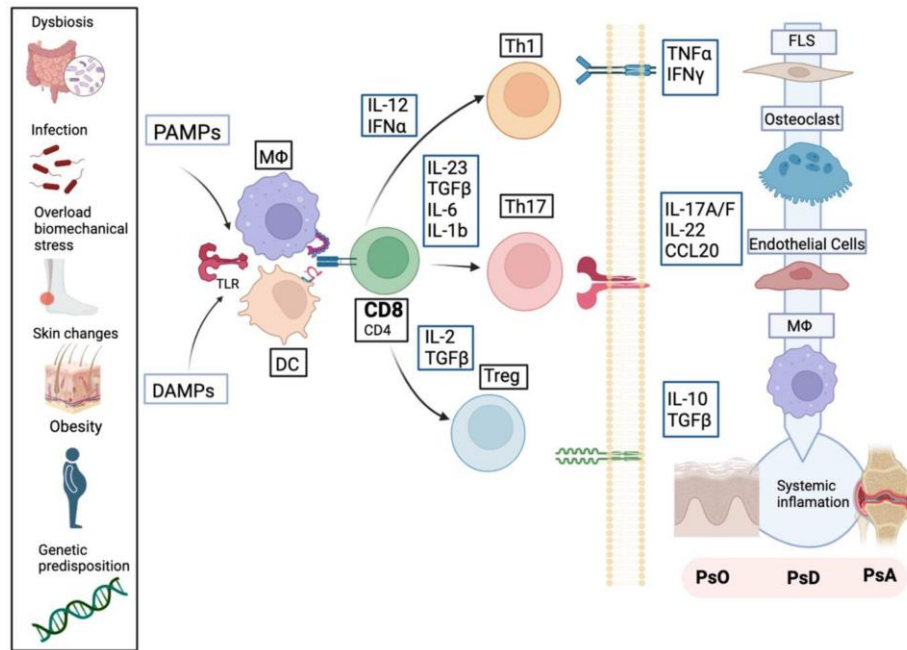


Figura 1 - Representação esquemática da fisiopatologia da Artrite Psoriática, adaptado de (*Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies*, de *Azuaga et al* (12))

O historial genético, as infeções, a obesidade ou stressores biomecânicos funcionam como fatores desencadeantes da doença através da ativação de células dendríticas (DC) e macrófagos (MΦ), apresentadores de antígenos, através do complexo principal de histocompatibilidade do tipo I (MHC-I) para células T (principalmente CD8) e através do recetor tipo 2 do tipo toll (TLR). Isto potencia a libertação local de citocinas inflamatórias. As IL-12 e IFN estimulam a resposta imune Th1, que liberta TNF e IFN, IL-23, TGFβ, IL-6 e IL-1β e que, subsequentemente, ativam a resposta Th17 na presença da IL-23, resultando, assim, na libertação de IL17 (principalmente isoforma A), IL22, IL26 e CCL20. A regulação da cascata inflamatória requer a resposta mediada por células Treg através da IL-2 e TGFβ. Estas citocinas interagem com recetores transmembrana, promovendo a libertação de mais citocinas e ativando células endoteliais, macrófagos, fibroblastos, queratinócitos, células dendríticas, células epiteliais, condrócitos, osteoclastos e osteoblastos. Esta ativação generalizada do sistema imune leva à sinovite, entesite, erosões e lesões na cartilagem articular e na pele. PAMPs (Padrões moleculares associados a patógenos), DC (células dendríticas), MΦ (macrófagos), CD8 (linfócitos T CD8), CD4 (linfócitos T CD4), Th1 (células T auxiliares tipo 1), Th17 (células T auxiliares tipo 17), Treg (Células T reguladoras), FLS (fibroblastos sinoviais). (12)

3.2. Etiologia

A APso normalmente inicia-se cerca de 10 anos após o estabelecimento de diagnóstico de Pso. No entanto, em 15% dos casos, a APso pode-se desenvolver ao mesmo tempo ou até antes da Pso (8).

O desenvolvimento da APso também está associado aos fatores despoletantes que caracterizam a Pso como a toma de aspirina, beta-bloqueantes, stress, infeção, acidente/trauma local, tabagismo, obesidade e, também, a gravidez, sendo que nesta 30 a 40% das pacientes relatam início de APso no período pós-parto. Estas condições podem levar à ativação aberrante de

células do sistema imunológico e, conseqüentemente, levar à ativação e secreção de citocinas, iniciando assim a cascata inflamatória (8, 9) (13-15).

3.3. Manifestações Clínicas

A APso apresenta-se como uma artrite com múltiplos padrões, tais como:

- Oligoartrite assimétrica, com quatro ou menos articulações afetadas (8) (13);
- Poliartrite simétrica, similar à Artrite Reumatóide (AR) (8) (13);
- Envolvimento das articulações interfalângicas distais e proximais (8) (13);
- Artrite *mutilans* – um tipo de artrite, rara, em que ocorre a destruição das articulações interfalângicas através da reabsorção óssea, resultando no colapso dos tecidos moles envolventes da área afetada, manifestando-se com a telescopagem dos dedos (8) (13).
- Envolvimento axial das articulações da coluna e sacroilíacas, similar à Espondilite anquilosante (8) (13).

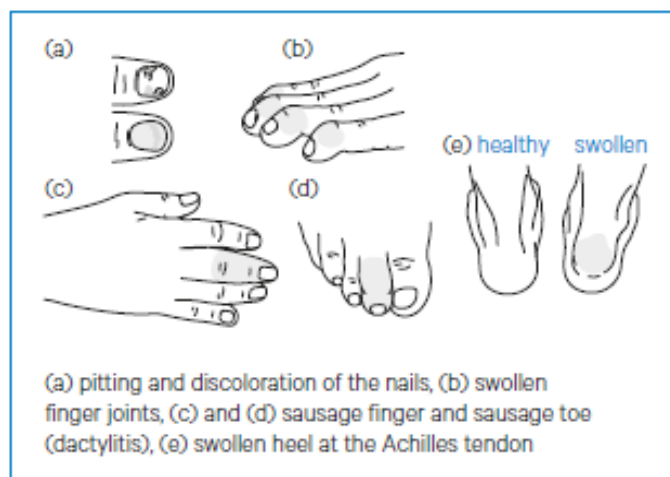


Figura 2 - Manifestações Clínicas da Artrite Psoriática, Adaptado de Artrite Psoriática, *Gordon et al* (15). a) descoloração e distrofia ungueal; b) articulações digitais edemaciadas; c) e d) dactilite nas mãos e pés, respectivamente; e) Comparação entre tensão se Aquiles normal (direita) e Entesite do tendão de Aquiles (esquerda).

Sendo que os padrões de apresentação da artrite podem mudar ao longo do tempo, a oligoartrite é o padrão de apresentação precoce mais comum e a poliartrite pode-se desenvolver em estádios da doença mais tardios (8).

Não existe envolvimento articular previsível para manifestação da APso, e os sinais inflamatórios são assimétricos e muito mais difíceis de detetar comparativamente com a AR (7).

A APso também tem características não articulares como a entesite do tendão de Aquiles ou da fásia plantar; dactilite, com inflamação e edema das articulações digitais (dedo em salsicha); tenossinovite; e, ainda, com manifestações extra-articulares como o envolvimento ungueal, com a presença de onicólise e outras distrofias ungueais (7, 8) (16).

Também pode estar associada a doença inflamatória intestinal, nomeadamente doença de crohn ou colite ulcerosa, bem como uveíte, especialmente nos pacientes com doença axial (17). Segundo alguns estudos descritos nas *guidelines* do *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA), a uveíte, em pacientes com APso, é mais prevalente em mulheres do que em homens, sendo que pacientes com APso axial tinham mais comumente uveíte unilateral de início precoce. Por sua vez, a prevalência desta é superior nos pacientes com APso com manifestação axial do que APso oligo ou poliarticular (17).

Nos pacientes com doença axial associada à APso, a prevalência e a incidência de doença inflamatória intestinal e uveíte é especialmente maior. Algumas manifestações clínicas encontradas em pacientes com APso podem ser alarmantes, sendo indicativas para a referenciação hospitalar dos pacientes. Estes sintomas são: diarreia crónica (>3 meses), sintomas intestinais noturnos que acordam a pessoa, hemorragia retal (não hemorroidária), dor abdominal crónica, fistula ou abscesso perianal e perda ponderal (17).

3.4. Diagnóstico

O diagnóstico é maioritariamente clínico, baseado no paciente, história pessoal, tipicamente associada a Pso, e na sua apresentação no exame objetivo (7). Padrões específicos de inflamação articular, com a ausência de FR e com a presença de lesões características de Pso, podem ser suficientes para fazer o diagnóstico de APso (7).

As análises laboratoriais são usadas de forma a auxiliar no diagnóstico diferencial com outras causas de artrite inflamatória. Estas podem revelar uma elevação dos parâmetros inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR) e velocidade de sedimentação. As serologias demonstram que o FR se encontra tipicamente negativo, em cerca de 95% dos pacientes; anticorpos anti-proteína citrulinada (Anti-CCP) positivos, em cerca de 10 a 15% dos pacientes, bem como o alelo HLA-B27, presente em cerca de 25% dos pacientes (13).

3.5. Achados Imagiológicos

Apesar de ser uma patologia bastante heterogénea, o diagnóstico de APso pode ser confirmado através de evidências imagiológicas (7). Radiografia das áreas afetadas, por exemplo, das mãos e da coluna (articulações sacroilíacas e coluna lombar), com achados típicos da patologia (deformidades das articulações interfalângicas distais e, a nível axial, com ossificação paravertebral assimétrica ou sacroileíte unilateral), podem ter grande utilidade para caracterizar e localizar a extensão da destruição articular (7, 8) (13).

Também se pode recorrer à ecografia articular, que pode identificar presença de erosões nas articulações, sinovite e presença de entesófitos (proliferação óssea anormal no local de inserção dos tendões ou ligamentos no osso). A ressonância magnética, o corolário da imagem, também

pode demonstrar a presença de erosões, sinovite e edema da medula óssea, em fases iniciais da doença (8) (13).

3.6. Tratamento

Os princípios gerais sobre o início do tratamento desta patologia relatam que este depende da severidade da doença, da presença de certas características na apresentação clínica, bem como comorbilidades. Como a APso está comumente associada à Pso, o tratamento da APso divide-se entre tratamento para a artrite e tratamento para a Pso (8) (15) (18).

De acordo com as *guidelines* de 2021 do grupo GRAPPA, a abordagem ao tratamento da APso deve ser selecionada, sempre que possível, de forma a abordar os seus seis domínios principais: artrite periférica, doença axial, entesite, dactilite, psoríase e psoríase ungueal (17).

As *guidelines* do grupo GRAPPA referem que não existe uma hierarquia ou ordem correta para a instituição de terapêutica farmacológica, já que a maioria dos pacientes se apresenta com vários domínios da doença simultaneamente afetados e as decisões terapêuticas necessitam de refletir esta realidade (17).

Segundo o esquema abaixo (figura 3), a abordagem inicial ao paciente com APso deve incluir a severidade da doença em cada um dos domínios que esta afeta bem como, terapêuticas prévias e preferência do paciente. Este esquema tem uma organização que permite a reavaliação da eficácia, tolerância e ajuste terapêutico se necessário (17).

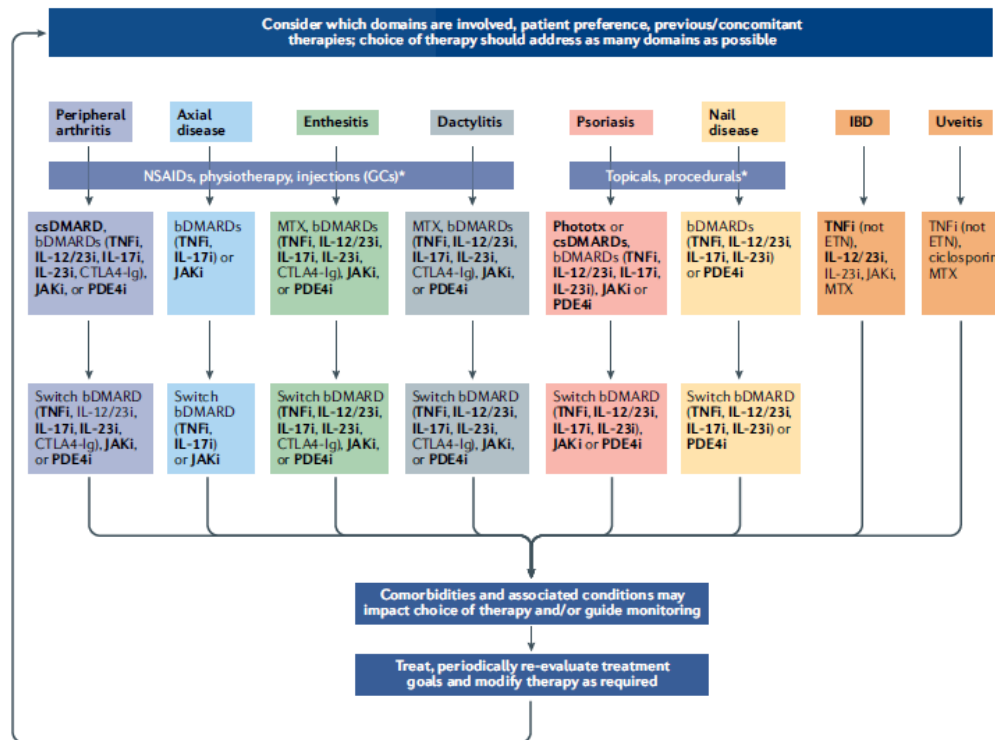


Figura 3 - Esquema Terapêutico para a Artrite Psoriática. (Fonte: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021, *Coates et al*) (17). Os fármacos estão inseridos nas caixas pela classificada por mecanismo de ação e, por isso, não reflete orientações sobre eficácia relativa ou uso sugerido. O texto em negrito indica uma recomendação forte, enquanto o texto padrão indica uma recomendação condicional. Os asteriscos indicam uma recomendação condicional baseada apenas em dados de resumos. bDMARD, DMARD biológico; CTLA4- Ig, proteína de fusão CTLA4–imunoglobulina; csDMARD, DMARD sintético convencional; ETN, etanercept; GC, glicocorticoide; IBD, doença inflamatória intestinal; JAKi, (inibidor da Janus kinase); MTX, metotrexato; PDE4i, inibidor da fosfodiesterase 4; TNFi - α , inibidor do TNF.

3.6.1. Tratamento Farmacológico para a Artrite

O tratamento farmacológico para a artrite baseia-se em fármacos anti-reumáticos modificadores de doença (DMARDs), que é o alicerce da maior parte dos doentes com APso. Estes são usados como terapia farmacológica de longo prazo interferindo com os mecanismos inflamatórios das doenças, que possivelmente podem levar a remissão da patologia. Dentro destes, existem os tratamentos convencionais com efeitos teratogénicos como o MTX (metotrexato) e a leflunomida, e também outros sem este efeito como a hidroxicloroquina e a sulfassalazina (8) (18, 19).

No entanto, em patologias resistentes, após falência de terapêutica com os fármacos convencionais durante um período de três meses, surge a alternativa dos DMARDs biológicos.

Os DMARDs biológicos são proteínas recombinadas, ou seja, anticorpos monoclonais IgG1 contra alvos específicos. Estes fármacos podem ainda ser proteínas de fusão constituídos pela

porção Fc da molécula IgG1, a qual se liga a proteínas bloqueadoras de recetores, e impedem assim o progresso da cascata inflamatória (20).

Estes englobam uma panóplia de anticorpos monoclonais com ações em diversos componentes da cascata inflamatória característica da doença, como por exemplo, TNF- α e os inibidores das IL (de particular interesse para esta dissertação, os inibidores da IL17), bem como outras IL como a IL12/23, assim como os JAKi como o tofacitinib (TOF), upadacitinib ou o baricitinib (2).

Porém, antes de iniciar a terapêutica biológica sistémica, é necessário ter noção de alguns mecanismos de ação que estes fármacos supõem, já que são imunomoduladores.

Para além de aumentarem o risco de desenvolvimento de infeções, têm como principais efeitos adversos a reativação de patologias latentes como a tuberculose e reativar patologias não tratadas ou sem imunização prévia como a hepatite B ou afetar o curso da hepatite C ativa não tratada. É, por isso, recomendado, quando necessário, o aconselhamento com um especialista em hepatologia ou gastroenterologista para a integração dos anti-virais com a terapêutica biológica (17) (21).

Em relação à tuberculose, que é uma patologia bastante prevalente em certas regiões do mundo, os fármacos biológicos, principalmente os inibidores do TNF- α , têm um efeito reativador da patologia. Por isso, deve ser feita a investigação de patologia ativa ou latente e, conseqüentemente, proceder ao tratamento da mesma, sempre antes do início da terapêutica biológica (17).

Também deve ser feita a investigação da presença de infeção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Esta, se presente, deve ser gerida pelo infecciosologista em conjunto com o reumatologista (17).

A infeção por herpes zóster é também um potencial efeito adverso da terapêutica com estes fármacos, pelo que o reumatologista responsável deve aconselhar a imunização prévia ao início da terapêutica, ao paciente. Esta está mais comumente associada à terapêutica com JAKi (17).

Neste sentido, é necessário fazer rastreio de patologias latentes ou ativas não tratadas, e as suas respetivas imunizações, de modo a prevenir a reativação ou agravamento destas que se podem tornar fatais (17).

Em relação à área da dermatologia, os pacientes que estão sob terapêuticas imunomoduladoras associadas e fazem concomitantemente fototerapia podem ter um efeito sinérgico no risco de desenvolvimento de cancro dermatológicos não-melanoma, pelo que o reumatologista deve aconselhar sobre este risco e, caso seja um risco que o paciente esteja disposto a aceitar, aconselhar uma consulta de dermatologia anual (17).

Como foi descrito anteriormente, o fármaco biológico com interesse para esta dissertação é o SEC, um anticorpo monoclonal humano, com alta afinidade para a IL17. Esta é uma citocina que costuma ser encontrada nas lesões cutâneas, tecido e líquido sinovial e no sangue periférico de pacientes com APso (6).

3.6.2. Tratamento Adjuvante para a Artrite

Como tratamentos adjuvantes, também se usam os Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINES), como por exemplo naproxeno, indometacina, etorocoxib e ibuprofeno para tratamento sintomático inicial da patologia ligeira (8) (15) (18). Estes são preferidos aos DMARDs em pacientes com doença axial ou entesite predominante, pesando que o uso destes tem evidência científica limitada.

Também estão disponíveis para o tratamento sintomático da patologia moderada a severa, os glicocorticóides intra-articulares (8) (18). No entanto, a terapêutica com GC sistêmicos não está preconizada para o uso comum, em pacientes com APso, pois o desmame demasiado rápido destes pode induzir doenças do tecido conjuntivo, para além de que as injeções não são consideradas tratamentos de longo prazo (no máximo 3 por ano) (15).

Dentro do âmbito do tratamento adjuvante para a artrite, o tratamento de suporte baseia-se no encorajamento de modificações do estilo de vida como cessação tabágica, atividade física de baixo impacto, manutenção de um peso corporal saudável adequado ao Índice de Massa Corporal (IMC) individualizado, com base na idade, peso e altura do paciente. É recomendada também, a fisioterapia, bem como a terapia ocupacional, baseada em exercícios de fortalecimento muscular, restauradores de mobilidade e preventivos da deterioração articular (6), que nestes casos é crucial, visto que a APso é debilitante fisicamente, a longo prazo (18).

3.6.3. Tratamento Farmacológico da Psoríase

Para pacientes com Pso em que a área corporal afetada é limitada, a primeira linha de tratamento é o tratamento tópico que se baseia em cremes tópicos, terapia com luz ultravioleta (PUVA), também conhecida como fototerapia (15) (17).

Em relação a terapêutica tópica, destacam-se os corticóides tópicos, cremes hidratantes, retinol, ácido salicílico e unguentos com vitamina D (15).

No entanto, em pacientes em que a Pso afeta uma área corporal maior e mais disseminada e que é pouco responsivo ao tratamento tópico, tem-se como opções terapêuticas a fototerapia, a terapia oral com MTX, ciclosporina (CsA), JAKi e PDE4i e, ainda, a terapêutica com DMARDs biológicos como os inibidores do TNF- α , IL17 e IL12/23, sendo que os inibidores das IL se demonstraram com maior eficácia para o tratamento das manifestações dermatológicas do que os agentes inibidores do TNF- α , em estudos da Pso e/ou da APso (17).

3.6.4. Tratamento Farmacológico de outros domínios relacionados com Artrite Psoriática

Para além do tratamento farmacológico da artrite e da Pso, também existem *guidelines* para o tratamento de outros domínios afetados pela APso como a entesite, a doença axial, dactilite e Pso ungueal (17). Algumas especificações relacionadas com cada um destes são descritas a seguir.

Baseado em estudos controlo randomizados, segundo as *guidelines* do grupo GRAPPA, para a Pso ungueal está preconizada a instituição da terapêutica com DMARDs biológicos (17). Também se pode considerar a terapêutica tópica como o calcipotriol e preparações com GC, tacrolimus tópico, CsA tópica, glicocorticóides intralesionais e laser pulsátil (17).

Em relação à dactilite, em contexto de APso, o tratamento baseia-se no uso de AINEs e injeções locais de GC, bem como a medicação com inibidores TNF- α , inibidores da IL17, 12/23, da JAK e da fosfodiesterase-4 (17).

As comorbilidades associadas à APso também têm um papel importante na gestão do tratamento da APso. As mais comumente associadas a esta patologia são: o aumento do risco cardiovascular, obesidade e doença hepática gordurosa não alcoólica, entre outras. Para a obesidade, que pode também estar associada a *diabetes mellitus* e também a doença hepática gordurosa não alcoólica, deve ser recomendada a perda ponderal bem como a adoção de um estilo de vida saudável, já que a obesidade tem impacto na mobilidade, aumento da severidade e atividade da Pso, bem como promoção da resistência ao tratamento (17).

Dentro das comorbilidades, existem algumas do foro psiquiátrico que se devem valorizar pois estas podem afetar negativamente a qualidade de vida e a qualidade de resposta ao tratamento dos pacientes com APso (17). As que merecem especial destaque são a depressão e a ansiedade, pois são extremamente prevalentes em pacientes com APso, sendo o seu diagnóstico e tratamento prementes para a gestão do paciente (17). Ainda, de especial interesse para o âmbito da preservação da qualidade de vida do paciente com APso, destaca-se a fibromialgia que, devido ao seu impacto psicológico e na gestão e qualidade de vida do paciente, deve ser tratada e gerida também pelo reumatologista (17).

3.7. Gestão do Doente com Artrite Psoriática

3.7.1. Índices de Avaliação de Gravidade da Doença

Para a abordagem do doente em contexto clínico, e para calcular a gravidade da doença, bem como o impacto na qualidade de vida dos pacientes com APso, está preconizado o uso de questionários e ferramentas de avaliação como o HAQ (*Health Assessment Questionary*) e o PASI (*Psoriasis Assessment Severity Index*), bem como, tabelas caracterizantes para melhor classificação e estratificação do grau de avanço da doença.

O PASI é uma ferramenta de avaliação da gravidade da Pso, com base na extensão das lesões típicas psoriáticas que se caracterizam por presença de eritema, descamação e infiltração presentes nas zonas avaliadas (cabeça, tronco e membros) e extensão da área corporal afetada (22-25). É usado para calcular a severidade da doença antes, durante e após o tratamento (24). Os valores limites são o zero, sendo este o inferior que significa a ausência de doença e 72 que significa Pso grave.

Assim, os doentes que apresentarem doença grave, com PASI ≥ 10 e apresentar pelo menos uma das seguintes condições clínicas (intolerância ou contraindicação ou ausência de resposta a tratamento sistêmico convencional, ou doença grave e pouco controlada, com necessidade de internamento), é elegível para início de tratamento com fármacos biológicos (27, 28).

O HAQ é um questionário que avalia a forma como a doença afeta as atividades de vida diária (AVD), condicionadas pela doença.

Por sua vez, a tabela de Critérios de Classificação para a APso mais usada é a *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR), representada na figura 1, tem uma sensibilidade de 98,7%, especificidade de 91,4% e como determinantes de doença: a apresentação clínica, baseada na história pessoal ou familiar de Pso, apresentação específica, como alterações articulares e ungueais (dactilite e distrofia ungueal psoriática), bem como alterações imagiológicas sugestivas e análise laboratorial do FR negativa (3) (13).

Também são descritos outros fatores que influenciam a pontuação desta tabela, como os estudos laboratoriais, FR negativo, e estudos imagiológicos como sinais radiológicos típicos de APso, descritos acima (8) (26). A interpretação desta tabela baseia-se na pontuação que se obtiver, sendo que uma pontuação maior ou igual a três, indica presença APso.

Tabela 1 - Critérios de CASPAR, adaptado de *Psoriatic Arthritis, Ritchlin et al* (13)

Evidência de psoríase	Explicação	Pontuação
Atual	Pele ou couro cabeludo com psoríase diagnosticado por um dermatologista ou reumatologista	2 pontos
História pessoal	História de psoríase segundo o paciente ou médico de família, dermatologista ou reumatologista	1 ponto
História familiar	História de psoríase em parentes de primeiro ou segundo grau	1 ponto
Distrofia ungueal psoriática	Depressões puntiformes, onicólise, hiperqueratose segundo observação ao exame objetivo	1 ponto
Fator reumatóide	Baseado em valores de referência de laboratório local;	1 ponto

negativo		
Dactilite		
Dactilite atual	Inflamação atual de um dedo na sua totalidade	1 ponto
História de dactilite	Segundo um reumatologista	1 ponto
Evidência radiográfica de formação óssea justa-articular	Ossificação mal definida próxima às margens articulares (excluindo formação de osteófitos) na radiografia simples da mão ou pé.	1 ponto

É considerado diagnóstico de Artrite Psoriática em pacientes que pontuem, dos 5 critérios apresentados na tabela, pelo menos 3 pontos. O critério de evidência de psoríase pode contar como um ponto ou dois pontos.

Para avaliar a atividade da doença, utiliza-se a classificação da Atividade da Doença na Artrite Psoriática (DAPSA), que de acordo com a soma da pontuação atribuída aos vários fatores que abrange, classifica o estado de atividade da doença. Os fatores incorporados são: níveis séricos de PCR, dor articular avaliada pelo paciente (de 0 a 10), número de articulações dolorosas, número de articulações tumefactas e atividade da doença valorizada pelo paciente na última semana (de 0 a 10). O estado de atividade classifica-se em quatro estados de atividade: remissão, com uma pontuação de 0-4; baixa, com uma pontuação de 5-14; moderada, com uma pontuação de 15-2; alta, com uma pontuação superior a 28 (7).

3.8. Prognóstico

A APso está associada a um padrão de flutuação, entre remissão e recidiva que é característica do curso da mesma. Se não tratada, os pacientes com esta patologia podem apresentar inflamação persistente, destruição progressiva articular, limitações físicas e debilitação progressiva com grande impacto na vida diária e social (7). Pode variar entre uma forma monoarticular ligeira com bom prognóstico até uma forma poliarticular erosiva e destrutiva, comparável a pacientes com AR. Formas axiais também se podem apresentar de forma ligeira a severa e debilitante (7).

Capítulo 4

A Gravidez e Terapêuticas Biológicas Sistêmicas

O número de mulheres em idade gestacional, com doenças autoimunes e inflamatórias tem aumentado exponencialmente com o aumento da capacidade de diagnóstico e gestão destas doenças. Todos os estudos realizados até à data sobre os efeitos adversos de fármacos biológicos excluem mulheres grávidas (1). A gravidez é um estado de imunossupressão relativa, e por isso, existe um risco teórico de que os usos destes fármacos possam aumentar o risco de infeção (5). Além disso, para o feto, deve pesar que o sistema imune fetal pode ficar afetado por terapêuticas biológicas sistêmicas, já que a semi-vida das imunoglobulinas é de meses no recém-nascido, existindo assim um aumento do risco de infeções (1) (14). Por isso, está preconizada a evicção da administração de vacinas vivas durante os primeiros 12 meses de vida (3) (14).

Nos seus primeiros anos de vida, as crianças têm o seu sistema imunológico ainda em desenvolvimento e este depende durante o período gestacional, principalmente, dos anticorpos maternos IgG que cruzaram a barreira placentária, a partir da 20^a semana de gestação até ao parto, e aquando do nascimento, depende maioritariamente dos anticorpos do leite materno transmitidos através da amamentação, sendo portanto a exposição fetal a estes fármacos biológicos limitada durante a organogénese e conceção (5) (9) (29).

Durante a amamentação, apesar de os dados científicos serem escassos sobre o uso de biológicos durante a gravidez, gestação e no período pós-parto, sabe-se que a absorção de imunoglobulinas maternas através do leite materno é limitada, sendo neste caso a imunoglobulina A (IgA) a que se encontra em maiores concentrações no leite materno. No entanto também é possível encontrar neste, níveis quase indetetáveis de IgG (14).

A atividade da doença antes da conceção e durante a gravidez está associada a resultados adversos e a complicações durante a gravidez, tanto maternos como neonatais, já que a inflamação descontrolada e o excesso de citocinas inflamatórias inerentes ao curso da Pso podem influenciar o desfecho da mesma (3) (14) (29). Num estudo populacional que contemplou 8097 nascimentos de 6103 gestantes tinham Pso, observou-se que estas tinham um risco aumentado de desenvolver diabetes gestacional, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e parto por cesariana. Por sua vez, a severidade da doença estava associada a partos pré-termo e a baixo peso à nascença (3).

Num estudo coorte realizado na Dinamarca, Finlândia e Suécia foram comparados os *outcomes* das crianças que nasceram com mães sob terapêutica biológica com anti-TNF- α para patologias

reumatológicas e crianças com mães saudáveis, e posteriormente feito seguimento durante 3 anos. Foi descrito que, em relação ao risco de infeção das crianças de pacientes grávidas sob terapêutica com anti-TNF- α , houve um ligeiro aumento de admissões hospitalares no primeiro ano de vida e, no segundo, houve um ligeiro aumento da prescrição de antibioterapia (3).

Segundo o INFARMED, o uso de medicamentos em mulheres em idade fértil deve ser ponderado, já que existe a possibilidade de gravidez não planeada, e a toma de alguns medicamentos pode ser prejudicial para o desenvolvimento fetal.

Assim, a intenção de medicar uma mulher grávida deve ser sempre ponderada e avaliada em conjunto bem como, avaliar a relação risco – benefício do início do tratamento biológico sistémico, já que a severidade da doença e o seu estado de atividade são fatores que podem influenciar o *outcome* final (3).

Torna-se premente documentar, sempre que possível, os possíveis efeitos adversos de alguns fármacos e o conhecimento das intercorrências mais frequentes na mulher grávida, pois pode evitar, em certa medida, a exposição fetal arriscada bem como provocar ansiedade na gestante (30). Quando existem intercorrências durante a gravidez, tem de se ter em conta que, em grande parte, estas figuram situações agudas, e o médico deve sempre preferir a terapêutica não medicamentosa e tomar a atitude de vigilância sempre que possível (30, 31). Neste âmbito, existem diretrizes universais para a gestão da doente gestante como: protelar sempre que possível a toma de qualquer tratamento farmacológico dúbio e após o primeiro trimestre, preconizar a dose mais baixa e sempre no período mais curto possível, bem como evitar o uso de fármacos com pouca evidência científica estudada, a não ser que o seu perfil de segurança esteja dentro dos limites de uso (30).

No entanto, em contexto de doença crónica, a atividade desta na altura da conceção e da gestação podem influenciar fortemente o desfecho da gravidez, daí ser necessário o aconselhamento pré-natal multidisciplinar, envolvendo os progenitores, o reumatologista e o obstetra, de modo a atingir o melhor controlo da doença, bem como, diminuir os riscos para o feto e para a gestante (32). Por isso, é aconselhado que a conceção e a gestação sejam realizadas depois de um período de remissão longo, sem intercorrências (1). A retirada de todos os medicamentos na fase pré-concepcional pode levar ao agravamento e recidiva da doença, que são tão prejudiciais ao prognóstico da gravidez como a continuação de terapêuticas capazes de prejudicar o desenvolvimento fetal. (14)

Capítulo 5

Apresentação de um Caso Clínico

Foi observada uma gravidez de uma paciente europeia com o diagnóstico de APso sob terapêutica com SEC com uma dose mensal de 300mg, administrada subcutaneamente, após indução semanal. Acompanhada em consulta da Unidade de Reumatologia da ULSCB, EPE com o diagnóstico de APso desde maio de 2017 (envolvimento articular periférico e axial), e Pso diagnosticada desde os seus 18 anos (vigiada e tratada por Dermatologia).

Inicialmente, para controlo do seu quadro cutâneo, já havia realizado tratamento conservador com MTX (até 15mg/sem.) associado a corticoterapia em baixa dose (5mg/dia) mas sem eficácia, pelo que foi medicada por Dermatologia com agentes biológicos. O primeiro a ser realizado foi o etanercept 50mg/sem., subcutâneo, mas que posteriormente foi substituído por adalimumab 40mg 2/2 sem., subcutâneo, por falência secundária. Também com este, foi verificada falência secundária, ao fim de algum tempo (parte cutânea), pelo que iniciou sob orientação de Dermatologia o fármaco iTNF α golimumab 50mg 4/4 sem., subcutâneo. Novamente, por falência secundária, foi realizado *switch* terapêutico para ustecinumab 12/12 sem. SC. (início em outubro de 2017).

Em 2021, por surto inflamatório articular sob este fármaco, é aumentada dose de corticoterapia para 10mg/dia. Dado insucesso de terapêutica, quer para parte cutânea, quer para parte articular, é novamente realizado *switch* para TOF 5mg bidiário (início em junho de 2021). Ao fim de quatro meses de terapêutica com o inibidor JAK, e sem melhoria da parte cutânea (ver figura 5 e 6) assim como ainda desenvolvimento de lombalgia inflamatória, com elevação de parâmetros inflamatórios, por nova falência terapêutica, inicia SEC 300mg 4/4 sem., em outubro de 2021, verificando-se reversão do quadro cutâneo e de queixas álgicas axiais inflamatórias.



Figura 4 – Visão da região dorsal, ventral e cotovelos



Figura 5 – Vista da região dorsal e região nadegueira

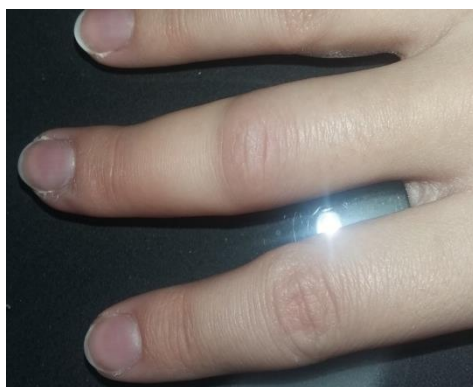


Figura 6 – Visão da mão direita

Em fevereiro de 2022, a utente fica a saber que está grávida, às 5 semanas de gestação, colocando-se a questão de manter ou não a terapêutica com SEC.

O SEC foi o sexto fármaco biológico a ser utilizado após falha prévia de controlo da doença cutânea com etarnecept, adalimumab, golimumab e, posteriormente, doença cutânea e articular com TOF e ustecinumab. A paciente, com idade de 39 anos, aquando da conceção, já estava sob a terapêutica com SEC. Pelo ótimo estado clínico e não querendo voltar a padecer das manifestações tanto cutâneas como articulares, após informação e explicação dos riscos que poderia correr durante a gravidez, opta por manter terapêutica com SEC.

Não foram reportadas ou observadas quaisquer complicações/intercorrências associadas à gestação, exceto infeção por coronavírus em maio de 2022. Após este episódio, a gestação foi exímia. Uma menina saudável, com cerca de 2760 g nasceu, parto a termo. Sendo que a idade gestacional foi de 39 semanas e 4 dias, observou-se parto por cesariana. A pontuação no APGAR foi acima de 8 (9-10-10).

No período pré-concepcional, ao exame objetivo, a paciente apresentava-se sem artrite ou sinovite (num total de 28 articulações contadas), e apresentava pontuações PASI e HAQ de zero, assim se mantendo durante toda a gravidez.

À data do nascimento, a gestante apresentava uma pontuação inferior a quatro na classificação DAPSA (indicativo de estado de remissão), assim como uma pontuação de 0 no PASI.

Tabela 2 – Dados de Gravidez observada sob terapêutica com SEC

GRAVIDEZ OBSERVADA, N	1
Idade gestacional, sem.+ dias	39+4
Sexo	Feminino
Peso (gr)	2760
Apgar	
- 1 min.	9
- 5 min.	10
- 10 min.	10
Modalidade do parto	
- Cesariana	1
Complicações	0
Malformações	0
Atraso crescimento	0
Idade materna (concepção), anos	39
APso activity DAPSA (concepção; <i>postpartum</i>)	<4
PASI (concepção; <i>postpartum</i>)	0

Capítulo 6

Discussão

Segundo a *Food and Drug Administration* (FDA), os fármacos dividem-se em diferentes categorias com base no potencial risco teratogénico, tendo em conta as comorbilidades e limitações individuais. Os medicamentos que se utilizam usualmente na prática clínica e que estão associados a teratogenicidade estão listados a seguir: (30)

Agentes androgénios	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
Anticonvulsivantes em geral	Lítio
Anti-Inflamatórios não esteróides*	Misoprostol
Antimetabólitos e agentes alquilantes	Opiáceos*, Benzodiazepinas*
Antitiroideos (propiltiouracilo e metibazol)	Talidomida
Bloqueadores dos recetores da angiotensina II	Tetraciclina
Hipoglicemiantes orais*	Varfarina

Figura 7 - Fármacos atualmente em uso clínico com teratogenicidade demonstrada em humanos nas doses clínicas habituais, adaptado de Boletim Informativo, INFARMED (29).

Tendo em conta a inexistência de dados acerca do uso de alguns fármacos em grávidas, o risco de teratogenicidade tem por base o risco teórico, não estando, portanto, alguns fármacos biológicos classificados como contraindicados, mas sim como, se possível, passíveis de serem evitados (30). Por estes serem indissociáveis, mãe e feto, a falta de conhecimento, por não haver dados suficientes sobre os potenciais efeitos nefastos que possam surgir durante a gestação, todas as *guidelines* farmacêuticas recomendam a descontinuação e evicção de todos os fármacos biológicos antes da conceção e durante o período gestacional (10).

A tabela 3 representa a categorização do risco de uso dos fármacos durante a gravidez, tendo por base estudos feitos em animais e em estudos controlados em grávidas, este último apenas para a categoria A e B (30).

Tabela 3 - Categorias da FDA para o uso de fármacos na gravidez, adaptado de Boletim Informativo, INFARMED (29)

Categoria A	Estudos controlados em mulheres grávidas não demonstraram riscos para o feto no primeiro trimestre, não havendo evidência de risco nos trimestres seguintes. A possibilidade de dano fetal parece remota.
Categoria B	Estudos em animais não demonstraram risco para o feto e não há estudos controlados em grávidas, ou estudos em animais demonstraram um efeito adverso mas estudos controlados em grávidas não demonstraram esse risco.
Categoria C	Estudos em animais não indicam risco para o feto e não existem estudos controlados em grávidas, ou não existem estudos animais ou humanos. O

	medicamento deve ser usado apenas se os potenciais benefícios justificarem o risco potencial para o feto.
Categoria D	Existe evidência de risco fetal humano, mas existem situações em que os benefícios podem prevalecer em relação ao risco (doenças graves ou que põem em perigo a vida em que outros fármacos são ineficazes ou têm um risco superior)
Categoria X	Existe um risco definitivo baseado na experiência humana ou em estudos animais e os riscos prevalecem sobre os benefícios da grávida. O medicamento está contraindicado na grávida ou mulher fértil.
NR	Não classificado

E, em relação ao SEC, é sabido que estudos em modelos animais não demonstraram toxicidade embrio-fetal ou efeito teratogénico do fármaco em questão. De acordo com *A. Beltagy et al* e com a *British Society for Rheumatology Guideline on prescribing drugs in pregnancy*, tal como outras moléculas IgG, a transferência de SEC começa após a 17^a semana prolongando-se durante toda a gravidez, a um ritmo crescente, graças à presença da região Fc da molécula IgG1 que é necessária para o seu transporte ativo através dos recetores placentários, conhecidos como recetores Fc neonatais (FcRn) (20)(33).

Já que os estudos existentes em relação à exposição fetal *in utero* aos fármacos biológicos foram feitos apenas em animais, os resultados, mesmo sendo promissores em relação aos seus efeitos, não se podem equiparar ao ser humano, visto possuírem diferentes sistemas imunes e fisiologias. Estes estudos devem apenas servir como sugestões (10).

De acordo com o mencionado anteriormente nesta dissertação, a paciente de 39 anos apresentava doença controlada antes do início da conceção, graças à terapêutica com SEC subcutâneo, mensal. No entanto, aquando do início da gravidez, tendo sido devidamente informada sobre os potenciais riscos teóricos da continuação do uso deste fármaco durante a gestação, a paciente tomou a decisão de continuar e manter a terapêutica.

Em 2018, *M. Meroni et al* mencionava que até essa altura apenas se encontravam descritos 84 casos de exposição acidental de mulheres com APso e que de acordo com o trabalho observacional realizado por aqueles autores, durante 10 meses com outras seis grávidas com exposição prévia a SEC, parecia haver um relativo perfil de segurança do fármaco, mesmo quando tomado acidentalmente nas primeiras fases da gravidez (sob tratamento com SEC) (34).

De acordo com o banco de dados de segurança global da Novartis, publicado em 2018 no *British Journal of Dermatology* sobre gestações expostas a SEC, não foram registadas quaisquer taxas anormais de abortamentos ou anomalias congénitas entre 292 gravidezes, das quais foi contabilizada a exposição materna de 238 indivíduos, estando estas taxas dentro dos valores normais para a população geral (35). Neste trabalho, a maioria dos indivíduos descontinuou o SEC no primeiro trimestre de gravidez (155, 65,1%) (ver Tabela 4). Verificou-se ainda que em 18

casos maternos não houve descontinuação do fármaco, três dos quais o mantiveram toda a gravidez ou suspenderam no 3º trimestre. Destes 18 casos reportados, resultaram quatro cessações de gravidez eletivas, três abortos espontâneos, uma gravidez ainda decorria na altura da publicação dos dados, um nascimento de criança saudável e em nove casos do qual se perdeu o seguimento ou era desconhecido o resultado da gravidez (35).

Tabela 4. Resultados de segurança de SEC em gravidezes, adaptado de *British Journal of Dermatology*, 2018, *Secukinumab in pregnancy: outcomes in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis from the global safety database* (35)

	Exposição Materna (n=238)	Exposição Paterna (n=54)	Total (n=292)
Idade (anos)	30-6 (a)	34-1 (b)	31-1
Indicação			
- Psoríase	143 (60-1)	32 (59)	175 (59-9)
- Artrite Psoriática	29 (12-2)	9 (17)	38 (13-0)
- Espondilite Anquilosante	8 (3-4)	7 (13)	15 (5-1)
- Outra/Desconhecida	58 (24-4)	6 (11)	64 (21-9)
Exposição			
- Primeiro Trimestre	155 (65-1)	22 (41)	177 (60-6)
- Desconhecida	63 (26-5)	31 (57)	94 (32-2)
Total de nados vivos	54 (22-7)	29 (54)	83 (28-4)
- Recém-nascidos a termo ou quase-termo saudáveis	46 (19-3)	27 (50)	72 (25-0)
- Recém-nascidos pré-termo	6 (2-5)	1 (2)	7 (2-4)
- Malformações Congénitas (c)	2 (0-8)	1 (2)	3 (1-0)
Interrupção Eletiva da gravidez	36 (15-1)	1 (2)	37 (12-7)
Interrupção da gravidez devido a gravidez ectópica	3 (1-3)	0 (0)	3 (1-0)
Aborto espontâneo ou até às 20 semanas de gestação (d)	26 (10-9)	4 (7)	30 (10-3)
Outcomes de gravidez desconhecidos	119 (50)	20 (37)	139 (47-6)
- Gravidez a decorrer	25 (10-5)	7 (13)	32 (11-0)
- Perda de seguimento ou <i>outcomes</i> desconhecidos	94 (39-5)	13 (24)	107 (36-6)

Os valores são n (%) exceto para a idade. (a) Idade média materna para 164 pacientes, a idade de 74 pacientes era desconhecida. (b) Idade média paterna para 28 pacientes, a idade de 26 pacientes era desconhecida. (c) Malformações congénitas incluem defeitos septais com shunt *minor* esquerdo-direito (n=1), Síndrome de *Angelman* (deleção 15q11-2q13-1; n=1) e pé boto, mão direita subdesenvolvida e dedos curtos (n=1) (d) Até às 20 semanas de gestação.

Com esta informação, não existiam dados suficientes acessíveis acerca da exposição ao fármaco durante a gestação. Por isso, a Agência Europeia do Medicamento em 2019, não recomendava e não recomenda a utilização de SEC durante a gravidez.

No artigo de revisão de *A. Beltagy et al*, dos dois inibidores da IL17 existentes, o SEC é o único fármaco cujas *guidelines* do *American College of Rheumatology* (ACR) recomendam a descontinuação antes da concepção e durante a gestação (33).

Segundo o INFARMED, “a exposição inadvertida, durante a gravidez, a um fármaco de perfil pouco conhecido ou a um conhecido agente teratogénico, bem como o respetivo desfecho, devem ser notificados.” A notificação de qualquer tipo de intercorrência durante a toma de algum fármaco figura um elemento fulcral para a monitorização da segurança do uso destes medicamentos durante a gestação, visto que os possíveis estudos que se poderiam realizar dentro desta área levantam problemas éticos e metodológicos (30). Ora, de acordo com a pesquisa realizada nos últimos oito anos em Portugal, também não se encontrou relatado em literatura científica qualquer caso de gravidez com exposição a SEC.

Cada vez mais, o uso dos fármacos biológicos tem sido implementado nas linhas terapêuticas para diversas patologias inflamatórias crónicas, e dada a sua prevalência em mulheres em idade fértil, estes que outrora foram considerados como contraindicados durante a gestação, têm sido cada vez mais aceites. No entanto, deve pesar que, apesar do seu uso não aparentar ter efeitos nocivos à saúde fetal bem como materna, os seus efeitos a longo prazo são desconhecidos, não havendo, portanto, dados suficientes para definir com precisão que o seu uso é totalmente seguro durante a gravidez (1).

O caso de estudo aqui descrito, o primeiro a ser documentado em Portugal no âmbito da terapêutica com SEC para a Pso e APso moderada a grave, apresenta-se com um evento inesperado durante o curso da terapêutica para controlo da APso, com exposição pré-concepcional e gestacional ao SEC.

Os dados disponíveis, devido à falta de estudos controlados, inserem o uso de SEC na categoria B da FDA (33). O conhecimento limitado sobre este em humanos sugere, no entanto, a evicção do uso deste fármaco durante a gestação, a não ser que haja um claro benefício que se sobreponha ao risco potencial, como aconteceu nesta situação.

Capítulo 7

Conclusão e Perspetivas Futuras

Tendo em conta tudo o que foi descrito, ainda existem muitas dúvidas acerca de como a terapêutica biológica preconizada para a gestão do paciente com APso realmente afeta a gestação, visto que esta é uma área de investigação sujeita a muita controvérsia do ponto de vista ético e moral. Dada a manifestação heterogénea da APso e das suas condições adjacentes, é necessário advogar por mais estudos no sentido de definir melhor uma orientação diagnóstica, para escolher um tipo de tratamento adequado a cada paciente.

Ensaio clínico e investigação, em pacientes gestantes, poderiam representar um grande passo para a Medicina e para o posterior desenvolvimento e adaptação das várias terapêuticas para a APso. Mas levanta-se a questão ética da investigação durante a gravidez. Esta poria em causa o direito à autonomia do paciente e poria em perspectiva de quando, efetivamente, começa a vida: se será logo no útero ou se será aquando do nascimento. Por estas questões todas levantadas, este estudo de caso é pioneiro na investigação desta área, visto ser o primeiro caso em Portugal a ser documentado com *outcomes* favoráveis para a mãe e para o feto, sob tratamento com SEC.

Pela situação decorrida, o SEC parece ter um perfil seguro de uso aceitável, mesmo quando administrado acidentalmente na primeira fase da gestação e mantido durante todo o período de gestação. Mas, mais uma vez, e à semelhança de tudo o que também está escrito na literatura, dada a exposição limitada e comunicada até à data, o uso de SEC durante a gravidez necessita de mais investigação.

Capítulo 8

Referências Bibliográficas

1. Gerosa M, Meroni PL, Cimaz R. Safety considerations when prescribing immunosuppression medication to pregnant women. Vol. 13, *Expert Opinion on Drug Safety*. Informa Healthcare; 2014. p. 1591–9.
2. Chighizola CB, Iaccarino L, Botta A, Gerosa M, que Ramoni V, Tani C, et al. Immunology of pregnancy and reproductive health in autoimmune rheumatic diseases. Update from the 11 th International Conference on Reproduction, Pregnancy and Rheumatic Diseases
3. De Felice KM, Kane S. Safety of anti-TNF agents in pregnancy. Vol. 148, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc.; 2021. p. 661–7.
4. A. Calligaro, A. Hoxha, A. Ruffatti LP. Are biological drugs safe in pregnancy? 2014;304–17.
5. Hyrich KL, Verstappen SMM. Biologic therapies and pregnancy: The story so far. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(8):1377–85.
6. Ohta R, Sano C. Challenges in Diagnosing Psoriatic Arthritis in Primary Care: A Meta-Ethnographic Study. *Cureus*. 2023;15(11).
7. Chmp. Guideline on Psoriatic Arthritis - For Adoption. 2006;(November 2006):1–10. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_00409.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf4%5Cnpapers2://publication/uuid/AB9DCBBD-ABCF-4965-80E6-17A5187E0695
8. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2021;7(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-021-00293-y>
9. Emmungil H, İlgen U, Direskeneli RH. Autoimmunity in psoriatic arthritis: Pathophysiological and clinical aspects. *Turkish J Med Sci*. 2021;51(4):1601–14.

10. Gallo L, Ruggiero A, Balato A, Megna M, Fabbrocini G. Secukinumab during pregnancy: a case report and review of literature. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2022;33(1):585–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2020.1750551>
11. Shirley M, Scott LJ. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2016 Jul 1;76(11):1135–45.
12. Azuaga AB, Ramírez J, Cañete JD. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(5):4901.
13. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 Mar 9;376(10):957–70.
14. Kurizky PS, Carmo Nogueira LS, Castro Ferreira C De, Da Henrique Mota LM. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis during pregnancy and breastfeeding. *An Bras Dermatol*. 2015 Jul 7;90(3):367–75.
15. Gordon KB, Ruderman EM. The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: an interdisciplinary approach. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Mar;54(3 Suppl 2):S85-91.
16. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(19):1945–60.
17. Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Aug 1;18(8):465–79.
18. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2019 Jan 1;71(1):5–32.
19. Sparks JA. In the Clinic® rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2019;170(1):ITC1–15.
20. Russell MD, Dey M, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: Immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Vol. 62, *Rheumatology (United Kingdom)*. Oxford University Press; 2023. p. E48–88.
21. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;320(13):1360–72.

22. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br J Pharmacol.* 2010;160(4):810–20.
23. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(5):826–50.
24. Torres T, Velho GC, Sanches M, Selores M. Psoríase na era dos biológicos. *Acta Med Port.* 2010;23(3):493–8. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/>
25. Smith CH, Anstey A V., Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):987–1019.
26. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665–73.
27. Scheinberg M. Grupo para pesquisa e avaliação da psoríase e da artrite psoriásica - GRAPPA (2003-2013). *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(5):375–6. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/6gccxjBGQHMW63zxKW3LsXR/>
28. Schneeberger EE, Citera G, Nash P, Smolen JS, Mease PJ, Soriano ER, et al. Comparison of disease activity index for psoriatic arthritis (DAPSA) and minimal disease activity (MDA) targets for patients with psoriatic arthritis: A post hoc analysis of data from phase 3 tofacitinib studies. *Semin Arthritis Rheum.* 2023;58(November 2022).
29. Guerrero Vinsard D, Kane S V. Biologics and pregnancy: a clinician's guide to the management of IBD in pregnant women. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2021;15(6):633–41.
30. Gamboa A, Araújo A, Lima A, Lourenço A, Godinho C, Lima C, et al. Gravidez e utilização segura de fármacos. *Bol Farm.* 2001;5(2):1. [Internet]
31. Al-Homood I, Somaily M. Using etanercept to maintain remission of psoriatic arthritis during pregnancy. *Saudi J Med Med Sci.* 2014;2(3):216. Disponível em: <http://www.sjmms.net/>
32. da Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pollak DF, Pinheiro G da RC, Laurindo IMM, et al. Safe use of biological therapies for the treatment of rheumatoid arthritis and spondyloarthritides. *Rev Bras Reumatol [Internet].* 2015;55(3):281–309. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/F5j48q3stQ7Z9xWbgkCBBrz/?lang=en>

33. Beltagy A, Aghamajidi A, Trespidi L, Ossola W, Meroni PL. Biologics During Pregnancy and Breastfeeding Among Women With Rheumatic Diseases: Safety Clinical Evidence on the Road. *Front Pharmacol.* 2021;12(February):1–21. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/F5j48q3stQ7Z9xWbgkCBBrz/?format=html>
34. Meroni M, Generali E, Guidelli GM, Parodi M, Cutolo M, Selmi C. THU0319 Overall safety of 7-week secukinumab exposure during pregnancy in women with psoriatic arthritis. 2018;(November 2021):377.2-378. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.4760>
35. Warren RB, Reich K, Langley RG, Strober B, Gladman D, Deodhar A, et al. Secukinumab in pregnancy: outcomes in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis from the global safety database. *Br J Dermatol.* 2018;179(5):1205–7.